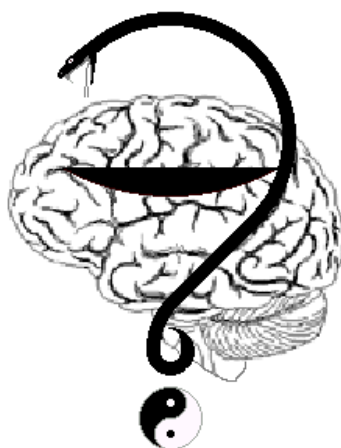


РОССИЙСКОЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО ИМ. И.П. ПАВЛОВА
ФГБУН ИНСТИТУТ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
И НЕЙРОФИЗИОЛОГИИ РАН
ФГБУН ИНСТИТУТ ПСИХОЛОГИИ РАН
МОСКОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ М.В. ЛОМОНОСОВА
ФГБНУ НИ ИНСТИТУТ НОРМАЛЬНОЙ ФИЗИОЛОГИИ ИМЕНИ П.К. АНОХИНА
ФГБУН ИНСТИТУТ ТЕОРЕТИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БИОФИЗИКИ РАН
ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ И САНОКРЕАТОЛОГИИ АН МОЛДОВЫ
БЕЛОРУССКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ



XVI международный междисциплинарный конгресс

НЕЙРОНАУКА ДЛЯ МЕДИЦИНЫ И ПСИХОЛОГИИ

6-13 июня 2020 г.

Школа

ДОСТИЖЕНИЯ МЕЖДИСЦИПЛИНАРНОЙ НЕЙРОНАУКИ В XXI ВЕКЕ

3-6 июня 2020 г.

Судак, Крым, Россия, 3-13 июня 2020 года

лейкотриенов – медиаторов воспалительных и аллергических процессов. В связи с этим представлялось целесообразным исследовать возможное участие 5-липоксигеназ во влиянии ТФП на $[Ca^{2+}]_i$ в макрофагах.

В опытах использовали специфический ингибитор 5-липоксигеназ - противоастматический агент зилеутон (N-[1-(1-бензотиен-2-ил)этил]-N-гидроксимочевина, Zylflo®). С применением флуоресцентного Ca^{2+} -зонда Fura-2AM показано, что преинкубация макрофагов с 2 мкМ зилеутона в течение 5 мин до введения 4 мкг/мл ТФП приводит к существенному подавлению Ca^{2+} -ответов, вызываемых ТФП (на $34,6 \pm 10,5\%$, $n=7$). Обнаружено также, что введение 4 мкМ зилеутона на фоне развившегося плато Ca^{2+} -ответа, индуцированного ТФП, вызывает уменьшение $[Ca^{2+}]_i$ на $33,5 \pm 8,2\%$ ($n=7$). Это свидетельствует об участии 5-липоксигеназ и/или продуктов 5-липоксигеназного пути окисления арахидоновой кислоты во влиянии ТФП на $[Ca^{2+}]_i$ в макрофагах.

Результаты согласуются с моделью встраивания (intercalation mechanism) амфифильных антипсихотических агентов, в том числе фенотиазиновых нейролептиков, во внутренний монослой мембраны, в котором локализованы анионные фосфолипиды. Показано, что трициклическое гидрофобное кольцо молекулы ТФП встраивается в гидрофобную фазу мембраны, в то время как алкильный фрагмент с терминальной аминогруппой взаимодействует с полярными головками кислых липидов. Это может приводить к изменению жидкости мембраны и функционирования мембраносвязанных ферментов, таких как фосфолипаза A_2 , запускающая каскад метаболизма арахидоновой кислоты и активацию 5-липоксигеназ.

Кроме того, полученные данные свидетельствуют о нежелательности совместного применения нейролептика ТФП и противоастматического агента зилеутона.

ANTI-ASTHMATIC AGENT ZILEUTON ATTENUATES Ca^{2+} RESPONSES, INDUCED BY NEUROLEPTIC TRIFLUOPERAZINE, IN MACROPHAGES

Milenina Lidiya S.¹, Krutetskaya Zoya I.¹, Antonov Victor G.², Krutetskaya Nina I.¹

¹ Saint-Petersburg State University, Saint-Petersburg, Russia; ² S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia; cozy@mail.ru

Trifluoperazine (triftazin, TFP) is a representative of the first generation of typical antipsychotics of the phenothiazine series, widely used in the treatment of schizophrenia and other mental diseases. A multifaceted effect of TFP on intracellular processes has been revealed. The multiplicity of TFP effects, as well as of other phenothiazines, may be related to its amphiphilic nature. Being an amphiphilic compound, it penetrates well through the membranes. Due to this, TFP can modulate intracellular processes, such as signalling and intracellular transport. Previously, we showed that TFP dose-dependently increases intracellular Ca^{2+} concentration ($[Ca^{2+}]_i$) in rat peritoneal macrophages. However, the mechanisms by which TFP causes an increase in $[Ca^{2+}]_i$ in macrophages are not fully understood. For the functioning of peritoneal macrophages as mononuclear phagocytes, 5-lipoxygenases play an important role, the activity of which leads to the formation of biologically active leukotrienes - mediators of inflammatory and allergic processes. Thus, the goal of the present work was to investigate the possible involvement of 5-lipoxygenases in the effect of TFP on $[Ca^{2+}]_i$ in macrophages.

Selective inhibitor of 5-lipoxygenases anti-asthmatic agent zileuton (N-[1-(1-benzothien-2-yl)ethyl]-N-hydroxyurea, Zylflo®) was used in the experiments. Using Fura-2AM microfluorimetry we have shown that preincubation of macrophages with 2 μ M of zileuton for 5 min before 4 μ g/ml TFP addition resulted in a significant suppression of Ca^{2+} responses induced by TFP (by $34,6 \pm 10,5\%$, $n=7$). It was also found that the addition of 4 μ M zileuton against the background of the developed plateau of the Ca^{2+} response induced by TFP causes $[Ca^{2+}]_i$ decrease (by $33.5 \pm 8.2\%$, $n = 7$). The data obtained show the participation of 5-lipoxygenases and/or oxidation products of 5-lipoxygenase pathway of arachidonic acid metabolism in the effect of TFP on $[Ca^{2+}]_i$ in macrophages.

The results are consistent with the model of embedding of amphiphilic antipsychotic agents, including phenothiazine neuroleptics, in the inner monolayer of the membrane in which anionic phospholipids are localized. The tricyclic hydrophobic ring of the TFP molecule is embedded in the hydrophobic phase of the membrane, while the alkyl moiety with the terminal amino group interacts with the polar heads of acid lipids. This can lead to a change in membrane fluidity and the functioning of membrane-bound enzymes, such as phospholipase A_2 , which triggers arachidonic acid cascade and activation of 5-lipoxygenases. In addition, the results indicate the undesirability of combined clinical use of the antipsychotic TFP and the anti-asthmatic agent zileuton.

ОЦЕНКА ВОЗБУДИМОСТИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ МЫШЦ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ПРИЕМА ЕНДРАССИКА У ПАЦИЕНТОВ С ТРАВМАТИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ СПИННОГО МОЗГА

Милицкова А.Д., Мухаметова Э.Р., Яфарова Г.Г., Балтина Т.В., Лавров И.А.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования "Казанский (Приволжский) федеральный университет", Казань, Татарстан, Россия; mamashotmilkea@gmail.com

<https://doi.org/10.29003/m1159.sudak.ns2020-16/328-329>

В качестве метода, способного вызвать изменение возбудимости спинальных структур и запустить произвольные шагательные движения, в клинической практике и в эксперименте применяется прием Ендрассика. Учитывая рефлекторную природу ответов на чрескожную электростимуляцию спинного мозга (ЧЭССМ), можно предположить, что прием Ендрассика будет способствовать неспецифической активации нисходящих влияний на спинальные мотонейроны и, следовательно, может быть использован для диагностики сохраненных волокон в области травмы спинного мозга (ТСМ).

ЧЭССМ на уровне Th11-Th12 позвонков производилась с помощью стимулятора Нейро-МВП 8 (Нейрософт, Россия). Параметры вызванных ответов m. tibialis anterior и m. soleus регистрировались у 10 испытуемых добровольцев в возрасте от 19 до 44 лет в положении лёжа на спине со свободно свисающими ступнями: в состоянии покоя, при выполнении приема Ендрассика. При анализе данных испытуемые были

разделены на группы: группа контроля – 5 здоровых испытуемых (2 женщин, 3 мужчин); группа сравнения – 5 испытуемых (2 женщины, 3 мужчин) с травмой спинного мозга (Th4-10) со степенью AIS-A и AIS-B в анамнезе. В результате исследования выявлено, что у испытуемых группы контроля при выполнении приема Ендрассика наблюдалось достоверное облегчение амплитуды вызванных ответов во всех исследуемых мышцах. У испытуемых группы сравнения увеличение амплитуды вызванных ответов было различной выраженности и латерализации в зависимости от тяжести травмы. Таким образом, применение ЧЭССМ в сочетании с приемом Ендрассика может позволить усовершенствовать подходы к оценке сохранных связей после ТСМ и асимметрии спинальных цепей.

Работа выполнена за счет средств субсидии, выделенной в рамках государственной поддержки Казанского (Приволжского) федерального университета в целях повышения его конкурентоспособности среди ведущих мировых научно-образовательных центров

ASSESSMENT OF LOWER EXTREMITIES MOTOR CENTERS EXCITABILITY UNDER JENDRASSIK MANEUVER PERFORMANCE IN PATIENTS WITH SPINAL CORD INJURY.

Militskova Alena D., Muhametova Elvira R., Yafarova Gusel G., Baltina Tatyana M., Lavrov Igor A.

Kazan Federal University, Russia laboratory of scientific investigation, Kazan, Tatarstan, Russia

mamashotmilktea@gmail.com

To provide alteration of spinal structures excitability and trigger involuntary walking movements Jendrassik maneuver is applying both in clinical practice and in experimental works. Considering reflective origin of transcutaneous spinal cord stimulation (tSCS) responses it can be assumed that Jendrassik maneuver will provide activation of descending effects on spinal motor neurons and thereby have a neuromodulating impact on spinal motor reactions and consequently, can be used to diagnose preservation of fibers at the level of injury.

Transcutaneous spinal cord stimulation was carried out at the level Th11-Th12 using stimulator Neuro MVP-8 (Neurosoft, Russia). Evoked potentials parameters of the m.tibialis anterior и m. soleus were recorded and analyzed in 10 healthy volunteers at the aged 19 and 44 in the supine position on the couch with feet suspended both in the control session and while Jendrassik maneuver performing.

When analyzing the data, the subjects were divided into groups: control group - 5 healthy subjects (2 women, 3 men); comparison group - 5 subjects (2 women, 3 men) with spinal cord injury (Th4-10) classified as AIS-A and AIS-B. As a result of the study, it was found that the subjects of the control group while performing Jendrassik showed significant facilitation of the amplitude of the evoked responses in all the tested muscles. In the subjects of the comparison group, the increase in the amplitude of the evoked responses was of varying severity and lateralization depending on the severity of the injury. Thus, the use of tSCS in combination with the Jendrassik maneuver may improve the assessment approaches of the intact fibers after SCI and asymmetry of the spinal circuitry. *The work is performed according to the Russian Government Program of Competitive Growth of Kazan Federal University*

ИЗУЧЕНИЕ АПОПТОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ КЛЕТОК КАРЦИНОМЫ ЛЬЮИС ПОД ДЕЙСТВИЕМ АНФЕНА НА И H₂O₂ МЕТОДОМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ МИКРОСКОПИИ.

Миль Е.М., Ерохин В.Н., Бинюков В.И., Албантова А.А., Володькин А.А., Голощапов А.Н.

¹ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва, Россия, elenamil2004@mail.ru

<https://doi.org/10.29003/m1160.sudak.ns2020-16/329-330>

Одной из стратегий действия противоопухолевой терапии является усиление апоптоза опухолевых клеток. Ранее нами было показано, что синтетический антиоксидант 2-карбокси-2-(N-ацетиламино)-3-(3,5-ди-tert-бутил-4-гидроксифенил)пропаната натрия (анфена натрия) приводил к полному торможению развития саркомы 37 у мышей. В суспензии опухолевых клеток карциномы Льюис введение анфена снижало уровень антиапоптозного белка Bcl-2 (димера и мономера) на 80%, связанное с началом апоптоза клеток по митохондриальному пути. Методом флуоресцентной микроскопии, с помощью флуорофоров акридинового оранжевого (АО), этидиум бромид (ЭБ) и аннексина V-FITC показано, что количество апоптотических клеток при введении анфена натрия (10⁻⁴ М) возрастало в течении 1-3 часов увеличивалось при предварительном введении пероксида водорода (5 мкМ). По-видимому, это связано как с увеличением проницаемости мембран клеток для анфена натрия, так и действием пероксида водорода как вторичного мессенджера, запускающий внешний путь апоптоза. Обнаружено, что начало апоптоза, зарегистрированного флуорофорами, по времени совпадает с началом падения уровня димеров белка Bcl-2. Комбинация противоопухолевого препарата с агентом, усиливающего его действие, может быть перспективной в противоопухолевой терапии.

STUDY OF APOPTOTIC CHANGES IN LEWIS CARCINOMA CELLS UNDER THE ACTION OF ANPHEN NA AND H₂O₂ BY FLUORESCENCE MICROSCOPY

Mil Elena M., Erokhin Valeriy N., Binyukov Vladimir I., Albantova Anastasia A.,

Volodkin Aleksander A., Goloshchapov Aleksander N.

FGBUN¹ Institute of Biochemical Physics N.M. Emanuel RAS, Moscow, Russia, elenamil2004@mail.ru

One of the strategies of antitumor therapy is to increase the apoptosis of tumor cells. We have previously shown that the synthetic antioxidant 2-carboxy-2-b (N-acetyl amino) - 3-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy phenyl) sodium propanate (sodium anphene) led to complete inhibition of the development of sarcoma 37 in mice. At the same time, the drug in the suspension of tumor cells of Lewis carcinoma led to a sharp decrease in the level of antiapoptotic protein Bcl-2 (dimer and monomer), associated with the onset of cell apoptosis along the mitochondrial pathway. In the work with the help of fluorophores (acridine orange (AO), ethidium bromide (EB) and annexin V-FITC it was